p-tolyl ester by a method similar to the Beckmann rearrangement reaction or by introducing *p*-nitrobenzoyl group into 2-phenyl-5(4H)-oxazolone. By aldol condensation, the Pondorff's reduction, hydrolysis and dichloroacetylation of the above compound, *dl*-chloramphenicol was obtained. (Received September 29, 1950)

172. 立岡末雄, 宮本益雄, 樹下友治, 中守律夫, 木全清一: クロルアンフェニコールの合成研究 (第2報) *dl*-クロルアンフェニコールの合成*

Sueo Tatsuka, Masuo Miyamoto, Tomoji Kinoshita, Ritsuo Nakamori and Seiichi Kimata: Studies on Chloramphenicol. II. Synthesis of *dl*-Chloramphenicol.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Crooks 等¹⁾の発表に係るクロルアンフェニコールの合成法はベンズアルデヒドとニトロエタノールの縮合によつて得られる 1-phenyl-2-nitro-1,3-propanediol を中間体として実施されているが, 原料のニトロエタノールが比較的入手し難く, また中間体のニトロジオールがかなり不安定であるという難点を伴っている. 著者等はこの点に留意してクロルアンフェニコールの新合成法を企図し, 次のように目的を達したので茲に報告する.

Crooks 等¹⁾の合成法の主要点は側鎖の3炭素鎖の構成を1, 2位の炭素間で行っていることである. 著者等は2, 3位の炭素間で行うことを企て, phenyl-nitroethanol を酸で処理するか, またはニトロメタンから直接得られる nitrostyrene にメタノールを附加して容易に製造できる 1-methoxy-1-phenyl-2-nitro-ethane²⁾を出発物質に選んだ. 即ち之にナトリウム・メチラートを縮合剤としてパラホルムアルデヒドを反応させると容易に 1-phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (I) を 70~80%の収率で $bp_{0.5}$ 140~150° の油状物として得られた. (I) は2つの不整炭素原子を有するので理論的には2種のラセミ体が存在し得ることになるが, その沸点の範囲が比較的狭いので分溜の困難を予想し, 差当り両ラセミ体の分離を次の工程で行うことにした. (I) を塩化第一錫と塩酸で還元し, 一度遊離塩基を抽出して之を塩酸塩に変じ, 再結晶を繰返すと組成上 1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (II) に一致する2種の異性体 (mp 182~183° 並びに mp 142~145°) がほぼ同量ずつ得られた. また (I) をラネー・ニッケルで接觸還元すると操作はより簡単で大体上と同様の結果を得た. 之によつて (I) は両ラセミ体の略々同量混合物であることが明かとなつた. そこで (I) を綿密な分溜に附したところ, 蒸溜の前半と後半に於て粘稠度に多少の差があることも判明し, $bp_{0.2}$ 131~133° と $bp_{0.2}$ 133~135° の区分を分取することができた. 之等を夫々還元し, 前者から mp 182~183° 後者から mp 142~145° のアミノ塩酸塩も得, これが夫々上記混合ニトロ体の還元生成物から分離したものに一致することを知つた.

このようにしてニトロ体及びアミノ塩酸塩に於て両ラセミ体の分離に成功したが, その立体的所属は直ぐには判定できない. そこで両アミノ塩酸塩 (II) を夫々平行的に次の操作に移した. 即ち先ずベンゾイル化して *N,O*-dibenzoyl-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (III, $R=-C_6H_5$) に変じ, 之を硝酸又は混酸でニトロ化して *N,O*-dibenzoyl-1-*p*-nitro-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IV, $R=-C_6H_5$) となし, 次に加水分解して 1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (V) を得. 最後に脱メチルして 1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (VI) を得た. 茲に得られた (VI) のうち, 塩酸塩で mp 206~208° を示すものは前報³⁾で得られた *erythro* 系の化合物と一致し, 他方遊離塩基で mp 140~142° を示すものは *threo* 系

* 日本ベニシリン学術協議会第43回研究会 (1950, 6, 23 傳研) 及び日本薬学会西部例会 (1950, 9, 16 大阪大学) で発表.

1) Crooks, Rebstock, Controulis: J. Am. Chem. Soc. 71, 2463 (1949).

2) Meisenheimer, Heim: Ber. 38, 469 (1905).

の化合物と一致することを確認することができた。従つて *erythro* 系の (VI) を與えた系統のニトロ体 (I) ($bp_{0.2}$ 133~130°) 及びこれから誘導された一列の化合物は *erythro* 系 (図表の A 系列) であり、他方 *threo* 系の (VI) を與えた系統のニトロ体 (I) ($bp_{0.2}$ 133~135°) 及びこれから誘導された一列の化合物は *threo* 系 (図表の B 系列) であることが判明した。また上記誘導法によつてニトロ化の工程でニトロ基がパラ位に導入されていることも同時に証明されている。

上記一列の反應に於てアミノ基及び水酸基の保護はベンゾイル基で行われているが、經濟的見地からアセチル基による保護を実施した。即ち (IIA) 並びに (IIB) から夫々塩基を遊離させ、之を無水酢酸で処理してアセチル体 (IIIA) 並びに (IIIB) ($R=CH_3$) を造り、混酸でニトロ化して (IVIA) 並びに (IVIB) ($R=CH_3$) を得、最後に稀塩酸で脱アセチルして (VA) 並びに (VB) を收得した。かくして得られた *threo* 系アミノジオール (VI B) にジクロル酢酸基を導入して *dl*-クロルアンフェニコール (VII) に到達できることは前報³⁾に於けると同様である。本合成法に於てニトロ基の還元工程 (I → II) の收率が約 30% で稍々不満足であるが、其他の工程は概ね良好であるから、原料の入手し易い点を考慮すると工業的にかなり利点を持つていゝと考えられる。將來各工程就中還元について改善を加え、本合成法の充實を計りたい。

本研究費の一部にはペシリン学術協議会クロロマイセチン製造研究費を充当した。茲に謝意を表する。

終りに終始御指導と御鞭撻を賜った朝比奈泰彦先生、武田二郎博士及び研究所長桑田智博士に謹謝すると共に、元素分析の労を執られた菅、鈴木、小林の諸氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

1-Phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (I) 1-phenyl-1-methoxy-2-nitroethane²⁾ 30 g, メタノール 50 cc 及びパラホルムアルデヒド 8 g の混合物に氷冷下で 10%CH₃ONa 50 cc を滴下する。約 1 時間後反応液に氷水 200 cc を加え、CO₂ を飽和したのち減圧下でメタノールを溜去すると油状物が析出する。之をエーテル 200 cc に轉溶し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち分溜し微黄色の油, bp_{0.5} 140~150° を得。収量 26.5 g (75.7%)。C₁₀H₁₃O₄N 計算値 C 56.87, H 6.20, N 6.63, 実験値 C 57.08, H 6.20, N 6.60。

dl-erythro-1-Phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (IA) 混合物 (I) を再度分溜すると低沸点部即ち bp_{0.2} 131~133° で少々流動性の油として得られる。

dl-threo-1-Phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (IB) 前項の分溜において高沸点部即ち bp_{0.2} 133~135° で少々粘稠性の油として得られる。

dl-erythro-1-Phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (IIA) (1) 混合ニトロ体 (I) からの製法 (i) 塩化第一錫による還元 混合ニトロ体 (I) 30 g をメタノール 90 cc に溶し、これに塩化第一錫 105 g を濃塩酸 105 cc に溶したものを加え 2 時間煮沸する。反応液からメタノールを溜去し、残留物に 25% NaOH 溶液を加えて塩基を遊離させ、これをエーテルに轉溶する。エーテル液を 10% HCl で抽出し、水溶液を減圧下で濃縮して得られる塩酸塩をアセトンで洗うと殆んど白色の結晶, mp 120~140° として両ラセミ体 (IIA) 及び (IIB) の混合物を得。収量 13 g (42%)。メタノール・エーテルから再結晶し白色の結晶, mp 182~183°, 収量 5 g (16%)。C₁₀H₁₅O₂N·HCl 計算値 C 55.17, H 7.41, 実験値 C 55.19, H 7.50。

(ii) ラネーニッケルによる還元 混合ニトロ体 (I) 300 g, ラネーニッケル 60 g, 酢酸 100 cc 及びメタノール 1000 cc の混液を約 60 気圧の初圧で水素添加すると約 4 時間で反応が終る。触媒を濾別後濾液から溶媒を除去し、残留物に 30% NaOH 溶液を加えてアミン体を析出させ、これをエーテルに轉溶する。エーテル溶液を 10% 塩酸で抽出し、水溶液を減圧下で濃縮して得られる粗製塩酸塩をアセトンで処理すると両ラセミ体 (IIA) 及び (IIB) の混合物を得。収量 156 g (50%)。メタノール・エーテルから再結晶し白色結晶 mp 182~183°。収量 62.4 g (20%)。

(2) **erythro-1-Phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (IA)** からの製法 IA 化合物を (1) i におけると同様に塩化第一錫で還元すると白色の結晶, mp 182~183° を得。(1) i 及び (1) ii で得た製品と混融しても融点降下せず。収率 35%。

dl-threo-1-Phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (IIB) (1) 混合ニトロ体 (I) からの製法 (i) 塩化第一錫による還元 前項 (I) i においてニトロ体 (I) を還元して **erythro** 系塩酸塩 (IIA) を分離した母液に更にエーテルを加えると白色の結晶 mp 142~145° を得。収量 5.2 g (16%)。C₁₀H₁₅O₂N·HCl·H₂O 計算値 C 50.95, H 7.70, 実験値 C 50.79, H 7.89。

(ii) ラネーニッケルによる還元 前項 (1) ii においてニトロ体 (I) を還元して **erythro** 系塩酸塩 (IIA) を分離した母液にさらにエーテルを加えると白色の結晶, mp 142~145° を得。収量 78 g (25%)。

(2) **threo-1-Phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol (IB)** からの製法 IB 化合物を前記 IA の場合に準じて塩化第一錫で還元すると白色の結晶, mp 142~145° を得。(1) i 及び (1) ii における製品と混融しても融点降下せず。収率 36%。

erythro-N,O-Dibenzoyl-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IIIA : R=C₆H₅) 前述の (IIA) 11 g をピリジン 100 cc に溶かし、氷冷しながら塩化ベンゾイル 15 g を滴下する。1 時間後氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、これを順次炭酸水素ナトリウム、稀塩酸、水で洗ったのち乾燥する。粗製品の収量 17 g (87%)。メタノールから再結晶し白色針状晶, mp 157~158.5°。C₂₄H₂₃O₄N 計算値 C 74.02, H 5.95, 実験値 C 73.34, H 5.86。ピリジンの代りに水酸化ナトリウムを用いてもほぼ同様の結果を得。

erythro-N,O-Dibenzoyl-1-p-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IVA : R=C₆H₅) 前記のジベンゾイル体 (IIIA) 5 g を氷冷しながら硝酸 (比重 1.5) 10 cc 中に少量ずつ投入する。全量を加え終つてなお 10 分間室温に放置したのち反応液を 10 倍量の氷上に注ぐと淡黄色の沈澱が析出する。この混液を炭酸水素ナトリウムで中和したのち沈澱を集め、水洗したのち乾燥すると、粗製品 5.1 g (91.5%) を得。上例に於て硝酸の代りに混酸を用い、反応温度を 0~5° に保つて実施しても目的を達することができる。

erythro-N,O-Diacetyl-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IIIA : R=CH₃) 前述の (IIA) 20 g を 20% NaOH でアルカリ性に変じ、遊離塩基をエーテルに轉溶し、エーテル溶液からエーテルを溜去して得られる残留物に 85 cc の無水酢酸を加えて 10 分間水浴上加熱する。しかるのち減圧下で濃縮すると粗製の目的物は粘稠な油状物として得られる。収量 23.5 g。

erythro-N,O-Diacetyl-1-p-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IVA : R=CH₃) 前項で得

た粗製の (III A) ($R=CH_3$) 23.5 g に硫酸 (比重 1.84) と硝酸 (比重 1.4) の同容混液 80 cc を $0\sim 5^\circ$ で徐々に加える。反応液をさらに約 20 分室温に放置したのち水上に注ぎ、析出物を酢酸エチルで抽出する。抽出液を炭酸ナトリウム溶液、次に水で洗つてから濃縮すると粗製の目的物 24 g を得。

erythro-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (VA) IV A ($R=C_6H_5$) 22 g を 6 n-HCl 600 cc と共に還流冷却器を附して 3 時間煮沸したのち冷却すると安息香酸が析出する。これを濾別し、母液を 50 cc のエーテルで 3 回抽出してこれに可溶のものを除いたのち水液を減圧下で濃縮すると粗製品 10.8 g (81%) を得。同量の水から再結晶し白色結晶。mp 232° 。 $C_{10}H_{14}O_4N_2\cdot HCl$ 計算値 C 45.72, H 5.76, 実験値 C 45.97, H 5.97。 (VA) はまた前述の (IV A) ($R=CH_3$) 24 g を 10% HCl 150 cc と 1 時間水浴上加熱したのち、減圧下で濃縮しても得られる。粗製品の収量 12 g (II A からの通算収率 49.8%)。遊離塩基 上で得た塩酸塩を水に溶し、NaOH でアルカリ性に変ずると塩基が析出する。これを水から再結晶し白色結晶、mp $107\sim 109^\circ$ 。塩酸塩からの収率 93%。 $C_{10}H_{14}O_4N_2$ 計算値 C 53.09, H 6.24, 実験値 C 53.01, H 6.15。

erythro-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (VIA) 前記メトキシ体 (VA) 12 g を 25% HCl 120 cc と共に密封器内で $115\sim 120^\circ$ に 4 時間加熱したのち塩酸を溜去すると当初少量の未反応原料が析出する。これを濾別し、さらに濃縮すると粗製の目的物が塩酸塩として得られる。収量 3.5 g (30.6%)。メタノールから再結晶し白色平板状結晶、mp $209\sim 210^\circ$ 。前報³⁾ で得た製品 (mp $209\sim 210^\circ$) と混融しても融点降下せず。 $C_9H_{12}N_2O_4\cdot HCl$ 計算値 C 43.47, H 5.27, N 11.27, 実験値 C 43.92, H 5.52, N 11.73。

threo-N, O-Dibenzoyl-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IIIB: $R=C_6H_5$) アミノ塩酸塩 (IIB) 10 g をピリジン 100 cc に溶し、氷冷しながら塩化ベンゾイル 14 g を滴下し、以下 erythro 系化合物の場合と同様にする。粗製品の収量 15.8 g (88%)。メタノールから再結晶し白色針状結晶、mp 134.5° 。 $C_{24}H_{23}O_4N$ 計算値 C 74.02, H 5.95, 実験値 C 73.89, H 5.78。ピリジンの代りに水酸化ナトリウムを用いてもほぼ同様の結果を得。

threo-N, O-Dibenzoyl-1-*p*-nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IVB: $R=C_6H_5$) ジベンゾイル体 (IIIB: $R=C_6H_5$) 5 g を氷冷しながら硝酸 (比重 1.4) と硫酸 (比重 1.84) の同容混合物 10 cc 中に少量ずつ投入する。全量を加え終つてなお 10 分間室温に放置したのち反応液を約 10 倍量の氷水中に注ぐと淡黄色の沈澱が析出する。これを炭酸水素ナトリウムで中和したのち濾集し、水洗して乾燥する。粗製品の収量 5.4 g (97.0%)。

threo-N, O-Diacetyl-1-phenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol (IIIB: $R=CH_3$) 前記の IIB 20 g を erythro 系化合物 (II A) と同様に処理し粗製品 23.4 g を得。白色結晶 mp $105\sim 108^\circ$ 。

threo-N, O-Diacetyl-1-*p*-nitrophenyl-methoxy-2-amino-3-propanol (IVB: $R=CH_3$) 前記の (IIIB) ($R=CH_3$) 23.4 g を erythro 系化合物 (III A) ($R=CH_3$) と同様に処理し粗製品 24 g を得。

threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-methoxy-2-amino-3-propanol hydrochloride (VB) IV B ($R=C_6H_5$) 20 g を 6 n HCl 550 cc とともに erythro 系化合物 (IV A) ($R=C_6H_5$) におけると同様に処理し粗製品 9.7 g (80%) を得。メタノール・エーテルから再結晶し白色の結晶、mp $206\sim 208^\circ$ 。また前記 (IV B) ($R=CH_3$) 24 g を erythro 系化合物 (IV A: $R=CH_3$) におけると同様に処理し VB が収得される。収量 12 g (IIB) からの通算収率 53.7%)。

threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-amino-1,3-propanediol (VIB) 前記メトキシ体 (VB) 12 g を 25% HCl 120 cc とともに erythro 系化合物 (VA) の場合と同様に処理し粗製の塩酸塩 (mp $176\sim 178^\circ$) を得。収量 3.0 g (26.3%)。ここに得た塩酸塩を水溶液となし、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性 (pH 11) にすると VIB が析出する。これを水から再結晶し殆んど白色の鱗片状結晶、mp $140\sim 142^\circ$ 。前報³⁾ で得た製品と混融しても融点降下せず。また VB 2 g を 48% HBr 20 cc とともに炭酸ガス気流中で 1 時間煮沸したのち HBr を減圧で溜去し、残留物に炭酸カリウムの水溶液を加えてアルカリ性になると VIB が析出する。収量 0.66 g (40.9%)。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

By the condensation of 1-phenyl-1-methoxy-2-nitroethane and paraformaldehyde, 1-phenyl-1-methoxy-2-nitro-3-propanol was obtained which was reduced, acylated, nitrated and hydrolyzed to threo-1-*p*-nitrophenyl-2-amino-1,3-propane-diol. As the by-products of this reaction, compounds of erythro series were isolated.

(Received October 23, 1950)